

KFK-389

**KERNFORSCHUNGSZENTRUM
KARLSRUHE**

November 1965

KFK 389

Institut für Strahlenbiologie

Dekorporation von Radionukliden

(Untersuchungen über den therapeutischen Index der
Triäthylentetraaminhexaessigsäure)

E. von Wedelstaedt, A. Catsch



**GESELLSCHAFT FÜR KERNFORSCHUNG M. B. H.
KARLSRUHE**

Sonderdruck aus

STRAHLENTHERAPIE Band 128, Heft 3, S. 385 (1965)

Herausgegeben von Josef Becker, Rudolf Birkner, Hanns Langendorff

VERLAG URBAN & SCHWARZENBERG / MÜNCHEN UND BERLIN

Alle Rechte, auch die des Nachdrucks, der photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, vorbehalten

Aus dem Institut für Strahlenbiologie, Kernforschungszentrum Karlsruhe

Dekorporation von Radionukliden

**(Untersuchungen über den therapeutischen Index der
Triäthylentetraaminhexaessigsäure)**

Von

Ekarf von Wedelstaedt und Alexander Catsch

Mit 7 Abbildungen

[illegible]

i = 2: Triäthylentetraaminhexaessigsäure (TTHA)

1. Die eingangs zitierten Untersuchungen wurden ausnahmslos mit relativ hohen Dosen ($\geq 1 \text{ mM} \cdot \text{kg}^{-1}$) durchgeführt. Die für die therapeutische Anwendung beim Menschen empfohlene Dosierung von DTPA ist mit $< 0,1 \text{ mM} \cdot \text{kg}^{-1}$ wesentlich niedriger (vgl. hierzu [7]), und es wäre deshalb zu prüfen, wie sich die Dekorporationswirksamkeit der TTHA im niederen Dosisbereich verhält.

2. Während Untersuchungen über die Toxizität und den therapeutischen Index der DTPA vorliegen [5, 6, 13, 20], werden entsprechende Daten für TTHA vermißt.

Die oben angeführte Strukturformel zeigt, daß die DTPA 8, die TTHA 10 Ligandenatome besitzt. Während die Bindung von *zwei* Metallionen durch *eine* Ligandenmolekel, d. h. die Bildung sog. bimetallischer Chelate, im Fall der DTPA noch vernachlässigbar ist [1], trifft dies für die höherzählige TTHA – zumindest wenn es sich um die Chelierung von Metallionen mit einer Koordinationszahl ≤ 6 handelt – nicht mehr zu [17]. Aus diesem Grund hielten wir es für angezeigt, in der vorliegenden Untersuchung außer den einfachen Ca- und Zn-TTHA-Chelaten auch bimetallische Spezies zu berücksichtigen, und zwar $\text{Zn}_2\text{-TTHA}$ und CaZn-TTHA . Auf die Prüfung der $\text{Ca}_2\text{-TTHA}$ mußten wir, da bei ihrer Darstellung ein unlösliches Präzipitat entsteht [19], verzichten.

Den Anlaß zu der Untersuchung der Zn-haltigen Chelate gab die Tatsache, daß die Toxizität der Zn-DTPA erheblich geringer als die der Ca-DTPA ist [5, 6, 13, 20]. Dies spricht zugunsten der Annahme, daß der Toxizität des Ca-Chelats die Chelierung essentieller endogener Spurenmetalle, die durch DTPA stabiler als Ca^{2+} gebunden werden, ursächlich zugrunde liegt (vgl. hierzu [7, 20, 23]). Andererseits ist die Dekorporationseffektivität der Zn-DTPA im Fall von ^{91}Y und ^{144}Ce nur unwesentlich gegenüber der Ca-DTPA reduziert [9].

Da die durch die Polyaminopolycarbonsäuren gesetzten histopathologischen Nierenschäden vom nephrotischen Typ [5, 6, 15, 16] einer quantitativen Erfassung nur schwer zugänglich sind, beschränkten wir uns auf die Untersuchung der Letalität, die in enger Korrelation zu der Nephrotoxizität steht [6]. Die Dekorporationseffektivität prüften wir, um den Anschluß an die oben angeführte Untersuchung [9] zu erhalten, für ^{91}Y und ^{144}Ce .

Material und Methodik

Als Versuchstiere dienten NMRI/Han-Mäuse und Ratten des Heiligenberg-Inzuchtstammes. Trägerfreies $^{91}\text{YCl}_3$ bzw. $^{144}\text{CeCl}_3$ ($\sim 5 \mu\text{Ci}$, $\text{pH } 3$) wurden in die Schwanzvene injiziert. Der Radionuklidgehalt der Leber und des Skeletts wurde zunächst in % der injizierten Dosis und dann, im Fall der mit Chelaten behandelten Tiere, in % des entsprechenden Kontrollwerts ausgedrückt; bezüglich weiterer methodischer Einzelheiten verweisen wir auf unsere frühere Mitteilung [8].

Die Chelate wurden ausnahmslos intraperitoneal injiziert. Im einzelnen handelt es sich um $\text{Na}_3(\text{CaH-TTHA})$, $\text{Na}_3(\text{ZnH-TTHA})$, $\text{Na}_2(\text{CaZn-TTHA})$, $\text{Na}_2(\text{Zn}_2\text{-TTHA})$ und $\text{Na}_3(\text{Ca-DTPA})$.

Die statistische Auswertung verwendete die Methoden der Varianz- und Probitanalyse [14, 21].

Toxikologische Versuche

Gruppen zu je 25 Mäusemännchen mit einem mittleren Gewicht von 27 g wurden täglich mit verschiedenen hohen Dosen der Chelate injiziert, bis die Letalität mindestens $23/25 = 92\%$ betrug. Nur im Falle wenig toxischer Dosen begnügten wir uns, da die Chelate uns nur in beschränkten Mengen zur Verfügung standen, mit einer Letalitätsrate von $\sim 50\%$. Lineare Dosiseffekt-kurven erhält man bei Auftragen des Probits der kumulativen Letalität gegen den Logarithmus der kumulativen Chelatdosis. Die berechneten $\text{LD}_{50\%}$ -Werte (Tab. 1) können jedoch insofern nur als Näherungswerte angesehen werden, als eine wesentliche Voraussetzung der Probitanalyse nicht erfüllt ist: die Unab-

Tabelle 1. Kumulative LD_{50%} (und Mutungsbereich für P = 0,05) bei täglicher intra-peritonealer Injektion von TTHA-Chelaten. Abweichungen der Dosiseffektkurven von der Linearität mit Hilfe der χ^2 -Analyse geprüft. n = Zahl der Freiheitsgrade, P = Signifikanzwahrscheinlichkeit. Je 25 Mäuse pro Gruppe.

Chelat	Einzel-dosis (mM · kg ⁻¹ · d ⁻¹)	LD _{50%} (mM · kg ⁻¹)	χ^2	n	P
Ca-TTHA	2,5	42 (39–47)	9,56	6	0,14
Ca-TTHA	3,55	34 (32–37)	0,51	5	0,99
Ca-TTHA	5	37 (34–40)	2,85	6	0,82
Ca-TTHA	7,1	27 (25–29)	9,12	4	0,05
Ca-TTHA	10	4,9(1,9–11)	0,14	1	0,89
Zn-TTHA*	1,25	76 (65–88)	3,48	4	0,31
Zn-TTHA	2,5	11 (10–12)	1,13	6	0,98
CaZn-TTHA	5	204 (143–291)	0,24	4	0,99
CaZn-TTHA	10	68 (57–81)	1,38	9	0,99
CaZn-TTHA	12,1	52 (43–62)	2,01	6	0,94
CaZn-TTHA	14,1	34 (32–36)	2,14	4	0,71
CaZn-TTHA	20	28 (20–37)	0,09	1	0,94
Zn ₂ -TTHA	14,1	91 (78–106)	1,62	5	0,90

* Bei Injektion von 5 bzw. 10 mM · kg⁻¹ · d⁻¹ betrug die Letalität bereits nach der 1. Injektion 8/10 bzw. 12/15.

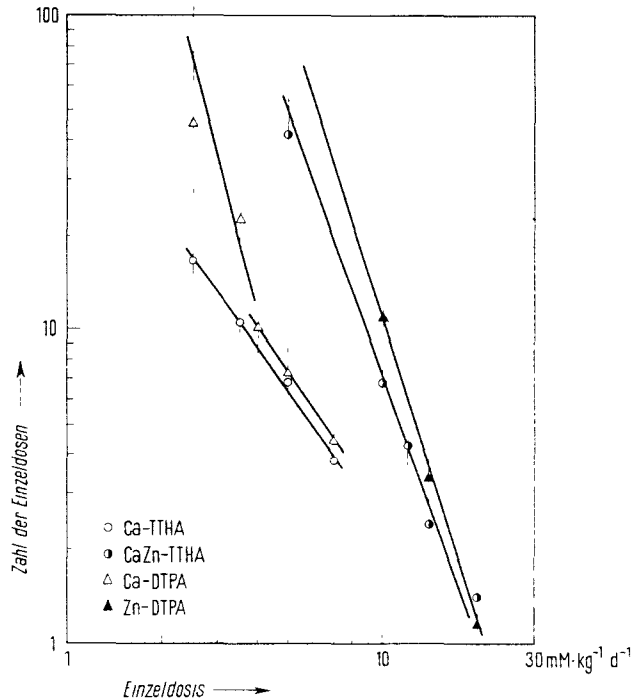
hängigkeit der Dosispunkte voneinander. Ein Teil der Ergebnisse ist zusammen mit unseren früheren Befunden an Ca- und Zn-DTPA [13] in Abbildung 1 in einer anderen Darstellung wiedergegeben, und zwar als Abhängigkeit der (der LD_{50%} entsprechenden) Zahl der Einzeldosen von der Höhe der Einzeldosis. Der Diskussion der Ergebnisse seien einige, für das Verständnis notwendige Überlegungen allgemeiner Art vorangestellt.

D_d sei die pro Tag applizierte Chelatdosis. D_i die nach i Injektionen akkumulierte Dosis und D_e diejenige kumulative Dosis, der ein bestimmter toxischer Effekt (z. B. D_e = LD_{50%}) entspricht. Sind die *Schäden irreversibel*, d. h., liegt eine vollständige Additivität der Einzeldosen vor, und ist D_d < D_e, so ist D_i = D_e, und die Zahl der Einzeldosen D_i/D_d nimmt bei wachsender D_d mit dem Koeffizienten – 1 ab. Ist D_d > D_e, so wird – da i nicht kleiner als 1 sein kann – D_i/D_d = 1 = const. (vgl. Kurve a in Abb. 2).

Handelt es sich dagegen um *reversible Schäden*, so wird, zumindest in einem bestimmten D_d-Bereich, D_i > D_e, d. h., die LD_{50%} nimmt mit kleiner werdender D_d zu. Die in Abbildung 2 wiedergegebene Kurve b wurde unter der Annahme einer exponentiell verlaufenden Erholung mit der Rate $\lambda = -0,2$ berechnet. Charakteristisch ist hierbei, daß bei einem Schwellenwert von D_d D_i/D_d = ∞ wird.

Die bisherigen Überlegungen gingen von der Annahme aus, daß der Effekt, d. h. der Tod, unmittelbar im Anschluß an die Verabfolgung bzw. Kumulation von D_e eintritt. Unsere früheren Untersuchungen [6] zeigten jedoch, daß dies nicht der Fall ist, der Tod vielmehr erst nach Ablauf einer Latenzzeit τ von etwa 3 bis 4 Tagen erfolgt. Die während der Latenzzeit verabfolgten Chelatdosen tragen zu dem Effekt nicht mehr bei: da sie jedoch in D_i eingehen, wird D_i > D_e. Es resultiert die in den Kurven c und d der Abbildung 2 wiedergegebene Abhängigkeit des Quotienten D_i/D_d.

Abb. 1. Zahl der Einzeldosen, die der kumulativen $LD_{50\%}$ entspricht (vgl. Tab. 1), in Abhängigkeit von der Art des Chelats und der Höhe der Einzeldosen. Mittelwerte und Mutungsbereiche für $P = 0,05$. Daten für DTPA-Chelate nach *Catschi* und von *Wedelstaedt* [13]



Bei zwei Chelaten mit unterschiedlicher Toxizität ($D_e \neq D_e'$), aber identischem Wirkungsmechanismus ($\tau = \tau'$, $\lambda = \lambda'$) kann die Abhängigkeit des Quotienten D_i/D_d von D_d durch eine gemeinsame Kurve wiedergegeben werden, wenn die D_d eines Chelats mit der sog. relativen Potenz q multipliziert wird; es gilt $D_e = D_e' \cdot q$.

Die im Vergleich zu Ca-TTHA geringere Toxizität der CaZn- und Zn₂-TTHA bestätigt unsere früheren Ergebnisse für DTPA [13] (vgl. hierzu Abb. 1). Die Tatsache, daß die Zn₂-TTHA besser verträglich als CaZn-TTHA ist, steht mit der in der Einleitung erwähnten Arbeitshypothese über den Toxizitätsmechanismus der Chelate insofern in Übereinstimmung, als der Austausch des Ca gegen endogenes Zn oder andere Spurenmetalle wahrscheinlich ist. Eine exzeptionell hohe Toxizität dagegen weist die Zn-TTHA auf, wobei die Tiere — im Gegensatz zu den anderen Chelaten — in der Regel unmittelbar im Anschluß an die Injektion unter Krämpfen und Atemstillstand ad exitum kommen. Diese Symptome legen die Vermutung eines kalzipriven Effekts nahe; eine Annahme, die im Hinblick auf die Tatsache, daß Zn^{2+} eine Koordinationszahl von 4 aufweist und daß dementsprechend die Zn-TTHA noch 6 freie Ligandenatome besitzt, durchaus plausibel erscheint. Es ist weiterhin wahrscheinlich, daß auch die auffallend hohe Toxizität von 10 mM Ca-TTHA $\cdot kg^{-1}$ (s. Tab. 1) durch die Bindung von Blutkalzium bedingt ist, da die Stabilität der bimetallischen Ca_2 -TTHA mit $K_{Ca_2L}^{Ca} = 10^{4,1}$ [17] relativ hoch ist. Der ausgeprägte Unterschied in der Toxizität der Zn-TTHA und Ca-TTHA kann als Hinweis dafür angesehen werden, daß $K_{CaZnL}^{Ca} > K_{CaL}^{Ca}$ ist. Dies dürfte damit zusammenhängen, daß die CaZn-TTHA — da Ca^{2+} eine Koordinationszahl 6 betätigt — keine freien Koordina-

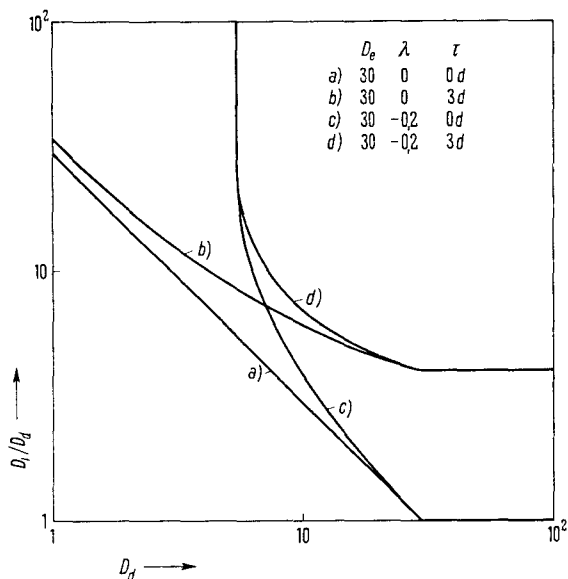


Abb. 2. Unter verschiedenen Annahmen berechnete Abhängigkeit des Quotienten D_i/D_d von D_d . D_d = Tagesdosis, D_i = Gesamtdosis nach i Tagesdosen, D_0 = effektive Dosis. λ = Erholungsrate, τ = Latenzzeit. Weitere Erklärungen im Text.

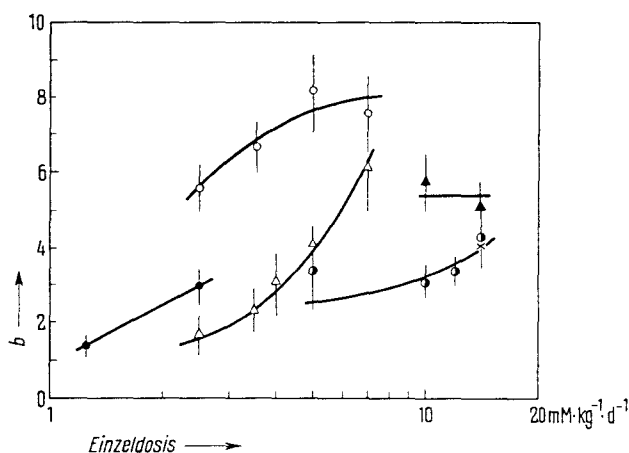
tionsstellen mehr aufweist, während bei der Ca_2 -TTHA der 10zählige Ligand die 12 Koordinationsstellen der 2 Ca^{2+} nicht absättigen kann.

Alle in Abbildung 1 wiedergegebenen Kurven zeigen eine größere Neigung als die Kurve a in Abbildung 2, so daß das Wirksamwerden von Erholungsprozessen in Übereinstimmung mit unseren früheren Befunden [7] anzunehmen ist. Die Ähnlichkeit mit den theoretisch berechneten Kurven c bzw. d ist besonders im Falle der Ca-DTPA unverkennbar.

Was die unterschiedliche Toxizität der Ca-Chelate der DTPA und TTHA betrifft, so kann nur für den D_d -Bereich von 4 bis 7 $\text{mM} \cdot \text{kg}^{-1}$ ein konstanter q -Wert ($\sim 0,9$) angegeben werden. Dieser Umstand spricht für das Wirksamwerden eines von Ca-DTPA zum Teil abweichenden Toxizitätsmechanismus der Ca-TTHA; auf eine der hierfür in Frage kommenden Möglichkeiten, die kalziprive Effektivität, wiesen wir bereits weiter oben hin. Die Annahme eines zum Teil abweichenden Wirkungsmechanismus wird auch durch die unterschiedliche D_d -Abhängigkeit der Regressionskoeffizienten der Dosiseffektkurven nahegelegt (Abb. 3): Während der Koeffizient im Falle der Ca-DTPA mit wachsender D_d — in Übereinstimmung mit den für reversible Schäden zu erwartenden Verhältnissen — zunimmt, ist die Dosisabhängigkeit des Koeffizienten im Falle der Ca-TTHA weniger stark ausgeprägt, und die Koeffizienten sind darüber hinaus in dem gesamten untersuchten Dosisbereich gesichert höher.

Auch für die Zn-DTPA und CaZn-TTHA ist man gezwungen, einen von den Ca-Chelaten unterschiedlichen Wirkungsmechanismus anzunehmen. Dies geht aus der Unmöglichkeit, einen konstanten q -Wert anzugeben, dem unterschiedlichen Verhalten der Regressionskoeffizienten und schließlich aus der Tatsache hervor, daß die Latenzzeit τ nicht größer als 1 Tag ist (vgl. hierzu Abb. 1 u. 2). τ beträgt im Falle der Ca-DTPA nach unseren früheren Untersuchungen [6, 13] etwa 3 bis 4 Tage. Begründete Aussagen über die möglichen Ursachen der Toxizität der Zn-haltigen Chelate können noch nicht gemacht werden.

Abb. 3. Regressionskoeffizienten b (mit einfachem Standardfehler) der Dosis-Effekt-Kurven in Abhängigkeit von der Art des Chelats und der Höhe der Einzeldosen. Δ = Ca-DTPA, \blacktriangle = Zn-DTPA, \circ = Ca-TTHA, \bullet = Zn-TTHA, \bullet = CaZn-TTHA, \times = Zn₂-TTHA.



Dekorporationsversuche

Die Tabelle 2 orientiert über die Versuchsanordnung und das verwendete Tiermaterial. Zu der Darstellung der Ergebnisse in den Abbildungen 4 bis 7 ist zu bemerken, daß ihr eine vollständige Varianzanalyse zugrunde liegt (bzgl. Einzelheiten s. [26]), d. h., die Dosisabhängigkeit der Effektivität wurde nur dann durch eine nichtlineare Beziehung wiedergegeben, wenn der quadratische Term der Regression mit $P < 0,05$ signifikant war. Desgleichen wurde die Dosisabhängigkeit in den verschiedenen Versuchsgruppen, falls die Unterschiede zwischen den Regressionskoeffizienten und der Abstand zwischen den einzelnen Geraden keine statistische Signifikanz erreichten, durch parallele bzw. gemeinsame Dosis-effekt-kurven wiedergegeben. Die relative Potenz ϱ ist wiederum definiert als das Verhältnis gleichwirksamer Chelatdosen, wobei als Vergleichschelat Ca-DTPA ($\varrho = 1$) gewählt wurde. Zu der Zusammenstellung der ϱ -Werte in Tabelle 3 ist zu bemerken, daß in einigen Fällen ein für den gesamten Dosisbereich gültiges ϱ nicht angegeben werden kann und daß die ϱ -Werte bei später Verabfolgung der Chelate (Versuch Nr. 2) infolge der kleinen Neigung der Geraden eine geringe Genauigkeit haben und nur als grobe Schätzwerte anzusehen sind. Als wesentlichere Ergebnisse sind herauszustellen:

1. In Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen [4] ist die Effektivität aller Chelate bei später Verabfolgung geringer als bei frühzeitiger Applikation, und die Dosis-effekt-kurven weisen eine kleinere Neigung auf.

Tabelle 2. Bedingungen der Dekorporationsversuche an Ratten. Je 6 Tiere pro Gruppe

Nr.	Radionuklid	Geschlecht	Alter (Wochen)	Körpergewicht (g)	Behandlung	Sektion
1	⁹¹ Y	♀	44	215	{ 1,10 bzw. 100 μ M sofort nach Radionuklid	72 Std
	¹⁴⁴ Ce	♀	36	211		
2	⁹¹ Y	♂	14 bis 19	272	{ Je 1,10 bzw. 100 μ M nach 48, 96 und 144 Stunden	216 Std
	¹⁴⁴ Ce	♂	8	168		

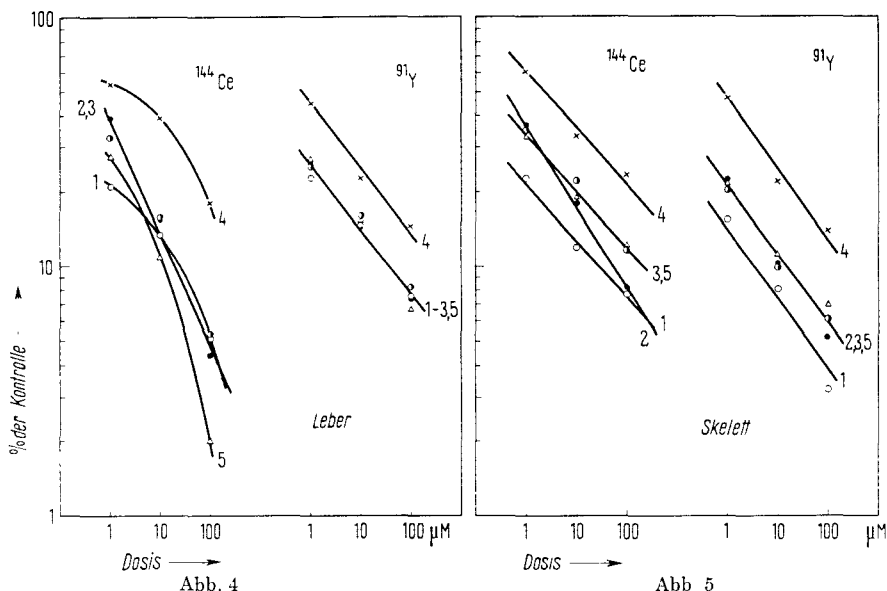


Abb. 4 und 5. Dosisabhängigkeit der Chelateffektivität bei frühzeitiger Verabreichung (Versuch Nr. 1). 1 = Ca-TTHA, ● 2 = Zn-TTHA, ○ 3 = CaZn-TTHA, × 4 = Zn_2 -TTHA, △ 5 = Ca-DTPA

2. Die in der Einleitung angeführten Untersuchungen [10, 11, 25], denen zufolge Ca-TTHA bei *frühzeitiger* Verabfolgung die Radionuklidablagerung im *Skelett* stärker als Ca-DTPA beeinflusst, werden für den gesamten Dosisbereich bestätigt. Die Wirksamkeit der Zn-haltigen TTHA-Chelate, insbesondere der Zn_2 -TTHA, ist in Analogie zu den Verhältnissen bei DTPA [9] geringer als die der Ca-TTHA. Die relative Potenz der einzelnen Chelatspezies dürfte für beide Radionuklide innerhalb der experimentellen Genauigkeit identisch sein. Eine Ausnahme ist, daß 100 mM $\text{Zn-TTHA} \cdot \text{kg}^{-1}$ den ^{144}Ce -Gehalt des Skeletts stärker als CaZn-TTHA reduzieren; unerwartet deswegen, weil, wie oben ausgeführt, wir annehmen können, daß Zn-TTHA im Blut als CaZn-Chelat vorliegt. Da die kalziprivate $\text{Na}_3\text{-DTPA}$ ^{144}Ce aus dem Knochen in stärkerem Maße als $\text{Na}_3\text{Ca-DTPA}$ mobilisiert [4], könnten analoge Verhältnisse für die ebenfalls kalziprivate Zn-TTHA angenommen werden. Auch der ^{91}Y -Gehalt des Knochens wird jedoch durch $\text{Na}_2\text{-ÄDTA}$ (Äthylendiamintetraessigsäure) stärker als durch $\text{Na}_2\text{Ca-ÄDTA}$ beeinflusst [22]; es ist deshalb nicht verständlich, warum CaZn- und Zn-TTHA im Falle von ^{91}Y keine Effektivitätsunterschiede zeigen.

3. Bei der Retention durch die *Leber* verhalten sich beide Radionuklide unterschiedlich. Während im Fall von ^{91}Y alle Chelate mit der einzigen Ausnahme von Zn_2 -TTHA gleichwirksam sind, ist dies bei ^{144}Ce nicht der Fall. Auffallend und auf Grund theoretischer Überlegungen [18] unerwartet ist die Dosisabhängigkeit von 2 im Falle der Ca-TTHA: 1 μM ist wirksamer als Ca-DTPA, 100 μM dagegen eindeutig weniger wirksam.

4. Bei *später* Verabfolgung sind alle TTHA-Chelate, was die Mobilisierung der Radionuklide aus der Leber betrifft, eindeutig weniger effektiv als Ca-DTPA. Im Skelett dagegen ist Ca-TTHA gleich wirksam (^{91}Y) bzw. wirksamer (^{144}Ce). Hervorzuheben ist schließlich, daß die Wirksamkeit von 10 und 100 μM Zn-

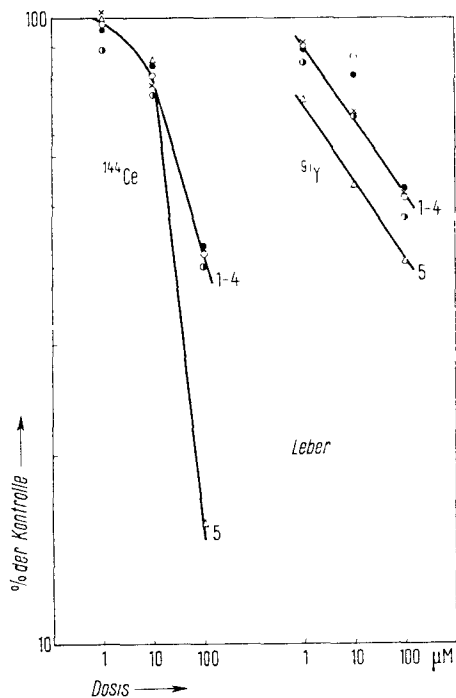


Abb. 6

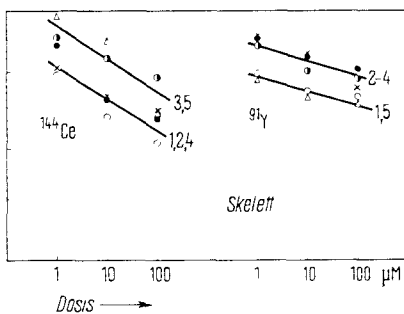


Abb. 7

Abb. 6 und 7. Dosisabhängigkeit der Chelateffektivität bei später Verabreichung (Versuch Nr. 2): 1 = Ca-TTHA, 2 = Zn-TTHA, 3 = CaZn-TTHA, 4 = Zn₂TTHA, 5 = Ca-DTPA --

TTHA im Falle von ¹⁴⁴Ce die von äquivalenten CaZn-TTHA-Dosen übertrifft, so daß es sich im Hinblick auf die Gleichsinnigkeit zu den unter 3. dargestellten Verhältnissen offenbar um einen reellen Unterschied handelt.

Tabelle 3. Relative Potenz ϱ der verschiedenen TTHA-Chelate. Die ϱ -Werte beziehen sich auf Ca-DTPA ($\varrho = 1$) und sind definiert als das Verhältnis gleichwirksamer Dosen, z. B. $\mu\text{M Ca-TTHA}/\mu\text{M Ca-DTPA}$.

Versuch Nr	Chelat	⁹¹ Y		¹⁴⁴ Ce	
		Leber	Skelett	Leber	Skelett
1	Ca-TTHA	1	0,23	0,32*, 2**	0,13
	Zn-TTHA	1	1	3,2	1*, 0,16**
	CaZn-TTHA	1	1	3,2	1
	Zn ₂ -TTHA	10	18	32	10
2	Ca-TTHA	6,6	1	4,5**	0,05
	Zn-TTHA	6,6	100	4,5**	0,05
	CaZn-TTHA	6,6	100	4,5**	1
	Zn ₂ -TTHA	6,6	100	4,5**	0,05

* 1 μM ** 100 μM

Eine befriedigende und experimentell belegbare Erklärung für den unter 2. bis 4. umrissenen Sachverhalt (d. h. für die Abhängigkeit der relativen Potenz bestimmter Chelate von der Art des Radionuklids und Organs sowie von der Dosis und dem Zeitpunkt der Chelatapplikation) kann noch nicht gegeben werden, da die Stabilitätskonstanten weder der einfachen noch bimetallischen TTHA-Chelate bekannt sind. Es dürfte jedoch, wie an anderer Stelle ausführlicher diskutiert wird [26], keinem Zweifel unterliegen, daß die Bildung und die weiteren Reaktionen der bimetallischen TTHA-Chelate ursächlich eine gewisse Rolle spielen. Die nur geringe Wirksamkeit der höheren Ca-TTHA-Dosis im Falle der ^{144}Ce -Ablagerung in der Leber (Abb. 4) könnte beispielsweise auf die Vernetzung der CaCe(III)-TTHA und auf die Retention der unlöslichen polynuklearen Chelatpartikel durch das Retikuloendothel zurückgeführt werden. Desgleichen läßt sich noch nicht übersehen, ob und inwieweit die unterschiedliche Zahl negativer Ladungen der einzelnen Chelatspezies eine unterschiedliche Verteilung und Ausscheidung aus dem Organismus zur Folge hat.

Abschließende Bemerkungen

Die Unmöglichkeit, im gegenwärtigen Zeitpunkt zu begründeten Aussagen über das Verhalten der TTHA-Chelate im Organismus zu gelangen, beeinträchtigt jedoch nicht die sich aus unseren Untersuchungen ergebenden praktischen Konsequenzen. Es geht hier um die Frage nach dem Chelat mit maximaler Dekorporationseffektivität und größtem therapeutischem Index. Den Ausgangspunkt für die diesbezüglichen Überlegungen haben die auf Grund experimenteller und klinischer Beobachtungen bisher erarbeiteten und allgemeingültigen Richtlinien für die Chelattherapie zu bilden (vgl. hierzu [7]):

1. Von entscheidender Bedeutung ist zunächst der Zeitpunkt, zu dem mit der Verabfolgung eines Chelats begonnen wird. Ist die Zeitspanne zwischen Inkorporation des Radionuklids und Applikation des Chelats klein, d. h. in der Größenordnung von Stunden bis zu wenigen Tagen, ist die Dosisabhängigkeit der Chelateffektivität sehr stark ausgeprägt, so daß die erste Chelatdosis möglichst hoch gewählt werden sollte. Liegt die Inkorporation des Radionuklids dagegen längere Zeit zurück, ist die Dosisabhängigkeit der Effektivität erheblich schwächer und die *Höhe* der Einzeldosis von geringerer Bedeutung als die *Zahl* der Einzeldosen. Anders ausgedrückt, kann eine praktisch ins Gewicht fallende Mobilisation des Radionuklids nur bei einer über längere Zeit fortgesetzten Medikation des Chelatbildners erwartet werden.

2. Toxische Nebenwirkungen der Chelate, in erster Linie nephrotische Nierenschädigungen, treten in der Regel nur bei wiederholter Applikation höherer Chelatdosen auf.

3. Die bei wiederholter Applikation von Ca-DTPA als frei von unerwünschten Nebenwirkungen angesehene Dosierung beim Menschen beträgt $0,06 \text{ mM} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$. Sie kann *einmalig*, d. h. im akuten Stadium der Inkorporation, auf $0,12 \text{ mM} \cdot \text{kg}^{-1}$ erhöht werden. In unseren Versuchen entsprechen diese Werte einer Dosierung in der Größenordnung von 1 bis $10 \mu\text{M}$ pro Ratte.

Zwei Chelatspezies können für die praktische Anwendung von vornherein ausgeschlossen werden: die Zn-TTHA wegen ihrer ausnehmend hohen Toxizität und die $\text{Zn}_2\text{-TTHA}$ im Hinblick auf ihre nur schwache Dekorporationswirksamkeit.

Ist die Möglichkeit eines frühzeitigen (d. h. kurzfristig nach Inkorporation des Radionuklids) Eingreifens gegeben, so wird zweifelsohne der Ca-TTHA im Hinblick auf ihre hohe Skeletteffektivität der Vorzug zu geben sein. Da ausgeprägtere Unterschiede in der Toxizität der Ca-DTPA und Ca-TTHA offenbar nicht bestehen, kann die unter 3. für Ca-DTPA empfohlene Dosierung ohne weiteres für die Ca-TTHA übernommen werden. Kalziprive Nebenwirkungen dürften, falls die Ca-TTHA langsam über mehrere Stunden intravenös infundiert wird, nicht zu befürchten sein. Bestehende Nierenerkrankungen lassen allgemein die Anwendung von Chelatbildnern als kontraindiziert erscheinen. In diesem Fall könnte die Verabfolgung einer auf $0,006 \text{ mM} \cdot \text{Ca-TTHA} \cdot \text{kg}^{-1}$ reduzierten Dosis bzw. von $0,06 \text{ mM} \cdot \text{kg}^{-1}$ der wesentlich besser verträglichen CaZn-TTHA vertreten werden; die Dekorporationswirksamkeit käme in beiden Fällen der von $0,06 \text{ mM Ca-DTPA} \cdot \text{kg}^{-1}$ weitgehend gleich.

Für eine über längere Zeit fortgesetzte Therapie im nichtakuten Stadium der Inkorporation käme nach unseren Untersuchungen die Ca-TTHA nur in dem speziellen Fall von ^{144}Ce (und gegebenenfalls auch anderen leichten Lanthaniden) in Frage, da sie eine im Vergleich zu Ca-DTPA stärkere Mobilisation aus dem Knochen bewirkt; es ist jedoch nach den Befunden von *Torchinskaya* u. Mitarb. [25] fraglich, ob dies für noch spätere Zeitpunkte gültig ist.

Die Unterschiede in der Wirksamkeit von Ca-TTHA und CaZn-TTHA bei später Verabreichung scheinen größer zu sein als im Fall von Ca-DTPA und Zn-DTPA [9]; da andererseits die Toxizität von CaZn-TTHA und Zn-DTPA praktisch identisch ist, bietet die CaZn-TTHA keine Vorteile.

Berücksichtigt man die in Abbildung 1 wiedergegebene Abhängigkeit der Chelattoxizität von der Dosis, so ergibt sich für die Zn-DTPA eine interessante Konsequenz. Der q -Wert der Zn-DTPA läßt, wenn die *Zahl* der Einzeldosen konstant gehalten wird, eine im Vergleich zu Ca-DTPA etwa 2- bis 3mal höhere Dosierung zu. Da andererseits der q -Wert der Zn-DTPA bei der Dekorporation ≤ 2 ist [9], ist ihr therapeutischer Index nicht wesentlich höher als der der Ca-DTPA. Die Darstellung in Abbildung 1 läßt jedoch noch eine andere Vergleichsmöglichkeit zu: Wird die *Höhe* der Tagesdosis konstant gehalten, so kann die *Zahl* der Zn-DTPA-Applikationen auf etwa das 30fache der Ca-DTPA erhöht werden, vorausgesetzt, daß die Einzeldosis $< 3 \text{ mM} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ist. Dies bedeutet für den Fall, daß die *Dauer* der Chelatmedikation den entscheidenden Faktor darstellt, eine praktisch bedeutungsvolle Erhöhung des therapeutischen Index.

Die Überlegungen und Schlußfolgerungen der vorangehenden Abschnitte haben zunächst nur Gültigkeit für den speziellen Fall von Radioyttrium und Radiocer und können nicht ohne weiteres für andere Radionuklide, so auch das potentiell besonders gefährliche ^{239}Pu , übernommen werden. Vergleichende Untersuchungen über die Wirksamkeit der Zn-haltigen Chelate der DTPA und TTHA im Fall von ^{239}Pu liegen bis jetzt noch nicht vor.

Zusammenfassung

Es wurde die Letalität von Mäusen nach chronischer parenteraler Verabreichung verschiedener Chelate der Triäthyltetraaminhexaessigsäure (TTTHA) untersucht. Die Toxizität nimmt zu in der Reihenfolge: $\text{Zn}_2\text{-TTTHA} < \text{CaZn-TTTHA} \ll \text{Ca-TTTHA} \ll \text{Zn-TTTHA}$. An Ratten wurde die Dekorporation von trägerfreiem ^{91}Y und ^{144}Ce durch die TTTHA-Chelate untersucht und mit der Wirksamkeit der Diäthyltriampentaeaessigsäure verglichen. Die relative Potenz der Chelate hängt von der Art des Radionuklids, vom Organ,

der Chelatdosis und dem Zeitpunkt der Verabfolgung ab. Die praktischen Konsequenzen der Ergebnisse werden diskutiert.

Summary

The lethal effect of the chronic parenteral administration of different TTHA-chelates (triethylenetetraaminehexaacetic acid) was studied in mice. The toxicity increases in the following order: $\text{Zn}_2\text{-TTHA} < \text{CaZn-TTHA} \ll \text{Ca-TTHA} \ll \text{Zn-TTHA}$. The efficacy of the TTHA-chelates in removing carrier-free ^{91}Y and ^{144}Ce from the organism of the rat was studied and compared with that of diethylenetriaminepentaacetic acid. The relative potency of the chelates depends upon the radionuclide, organ, dosage, and time of administration. The practical implications of the experimental findings are discussed.

Résumé

La léthalité due à l'administration parentérale chronique de différents chélates de l'acide triéthylènetetraaminehexa-acétique (TTHA) a été étudiée chez la souris. On observe une croissance de la toxicité selon l'ordre suivant: $\text{Zn}_2\text{-TTHA} < \text{CaZn-TTHA} \ll \text{Ca-TTHA} \ll \text{Zn-TTHA}$. Par étude chez le rat on a comparé l'efficacité des chélates du TTHA pour la décorporation de l' ^{91}Y et du ^{144}Ce en l'absence de porteur avec celle de l'acide diéthylènetriaminepentaacétique. La capacité relative de chacun des chélates dépend du radionuclide, de l'organe, de la dose de cet agent et du moment de son injection. Les conséquences pratiques découlant des résultats expérimentaux sont aussi discutés.

Schrifttum

1. Anderegg, G., P. Nügeli, F. Müller, G. Schwarzenbach: *Helv. chim. Acta* 42 (1959), 827. — 2. Ballou, J. E.: *Nature* 193 (1962), 1303. — 3. Belyayev, Yu. A.: *Radiobiologiya* 4 (1964), 760. — 4. Catsch, A.: *Strahlentherapie* 114 (1961), 565. — 5. Ders.: *Strahlenschutz in Forschung und Praxis*, Bd. 3, S. 183. Freiburg/Brsg. 1963. — 6. Ders.: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.* 246 (1964), 316. — 7. Ders.: *Radioactive Metal Mobilization in Medicine*. Springfield, Ill. 1964. — 8. Catsch, A., D. Kh. Lê: *Strahlentherapie* 104 (1957), 494. — 9. Catsch, A., D. Kh. Lê, D. Chambault: *Int. J. Radiat. Biol.* 8 (1964), 35. — 10. Catsch, A., D. Schindewolf-Jordan: *Nature* 191 (1961), 715. — 11. Dies.: *Experientia (Basel)* 17 (1961), 205. — 12. Catsch, A., G. P. Tocchini-Valentini: *Strahlentherapie* 116 (1961), 426. — 13. Catsch, A., E. v. Wedelstaedt: *Experientia (Basel)* 21 (1965), 210. — 14. Finney, D. J.: *Probit Analysis*. Cambridge 1952. — 15. Foreman, H., C. Finnegan, C. C. Lushbaugh: *J. Amer. med. Ass.* 160 (1956), 1042. — 16. Foreman, H., C. C. Lushbaugh, M. Magee, G. Humason: *LAMS-2445* (1960), 67. — 17. Grimes, J. H., A. J. Huggard, S. P. Wilford: *J. Inorg. nucl. Chem.* 25 (1963), 1225. — 18. Heller, H.-J., A. Catsch: *Strahlentherapie* 109 (1959), 464. — 19. Moser, P.: *Pers. Mitt.* — 20. Nigrovic, V.: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.* 249 (1964), 206. — 21. Quenouille, M. H.: *Associated Measurements*. London 1952. — 22. Semyenov, D. I., I. P. Tregubenko: *Tr. Inst. Biol. Akad. Nauk. UdSSR, Uralsk. Fil.* 9 (1957), 59. — 23. Seven, M. J.: *Metal-Binding in Medicine*, S. 95. Philadelphia u. Montreal 1960. — 24. Taylor, D. M., F. D. Sowby: *Phys. in Med. Biol.* 7 (1962), 83. — 25. Torchinskaya, O. L., N. O. Rasumovskaya, V. G. Yashunskiy, V. S. Balabukha, V. F. Ushakova: *Radiobiologiya* 3 (1963), 270. — 26. v. Wedelstaedt, E.: *Diss. Heidelberg*.

Für die Überlassung der Chelate danken wir der J. R. Geigy AG, Basel.

Anschrift d. Verff.: cand. med. E. von Wedelstaedt und Prof. Dr. med. A. Catsch, Institut für Strahlenbiologie, Kernforschungszentrum, 75 Karlsruhe, Postfach 947.